

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 06-228136

(43)Date of publication of application : 16.08.1994

(51)Int.Cl.

C07D407/04  
A61K 31/445  
A61K 31/445

(21)Application number : 05-307816

(71)Applicant : TAKEDA CHEM IND LTD

(22)Date of filing : 08.12.1993

(72)Inventor : OOKAWA SHIGENORI  
MIKI MASATAKA

(30)Priority

Priority number : 04329683

Priority date : 09.12.1992

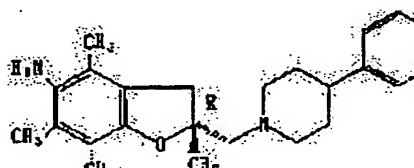
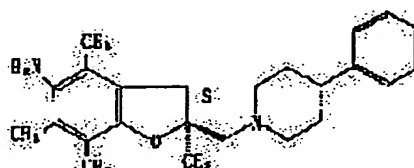
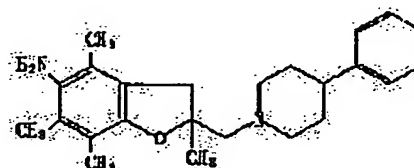
Priority country : JP

## (54) OPTICALLY ACTIVE AMINOCOUMARANE DERIVATIVE

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a crystalline salt of an optically active aminocoumarane derivative having high water-solubility and stability and useful as an agent for suppressing the formation of lipid peroxide, especially an agent for improving, treating and preventing the cerebral function disorder caused by cerebral apoplexy and head injury.

CONSTITUTION: A crystalline salt of an optically active isomer of 5-amino-2,4,6,7-tetramethyl-2-(4-phenylpiperidinomethyl)-2,3-dihydrobenzo[b]furan expressed by formula I, i.e., the (S)-(+)-isomer of formula II and (R)-(-)-isomer of formula III. The salt is preferably dihydrochloride or fumarate. The crystalline salt can be produced by reacting a compound of formula I with an optically active organic acid or by reacting an optically active compound of formula II or formula III with an acid.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

10.01.1997

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

2656720

[Date of registration]

30.05.1997

[Number of appeal against examiner's decision  
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's  
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

30.05.2003

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

## \* NOTICES \*

JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

## DETAILED DESCRIPTION

## [Detailed Description of the Invention]

[0001]

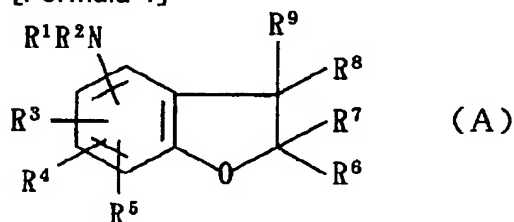
[Industrial Application] This invention relates to the crystalline salt of an optical-activity amino coumarane derivative effective in an improvement of physic and the cerebral function failure especially accompanying cerebral apoplexy and a craniocerebral trauma, a therapy, and prevention.

[0002]

[The conventional technique and a technical problem] The application to the physic of the antioxidation and a peroxy lipid generation inhibitor has come to be variously tried as it becomes clear that the radical reaction incidental to generation and it of the peroxy lipid in the inside of the body has various bad influences on a living body through a film failure, an enzyme failure, etc. the antioxidation and peroxy lipid generation inhibitor used in current and a physic field — mainly — the derivative of natural anti-oxidants, such as vitamin C and vitamin E, and a phenol derivative — it is (Kenji Fukuzawa work, 46 Japanese clinical one, 2269-2276 pages (1988)) — since an operation is weak or a side effect occurs, it cannot necessarily be satisfied practical. On the other hand, this invention persons are finding out and doing patent application of the amino coumarane derivative shown by the following general formula (A) which already has the outstanding peroxy lipid generation depressant action [Japanese Patent Application No. No. (EP-A -0483772) 282880 [ three to ]].

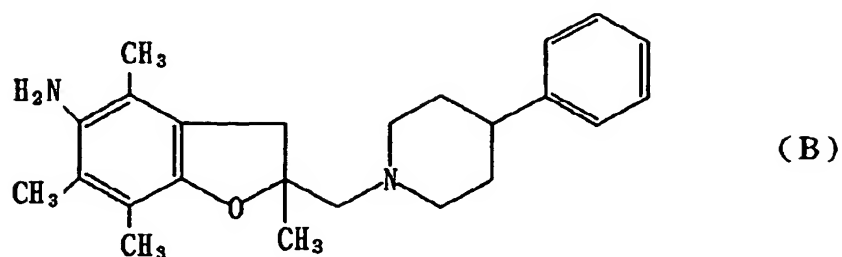
[0003]

[Formula 1]



[0004] Or it differs. the inside of [type, and R1 and R2 are the same -- R3, R4, and R5 a hydrogen atom, an acyl group, an alkoxy carbonyl group, or a ring radical The same or the hydroxyl group which may be differed and acylated, the amino group which may have the substituent, respectively, The carbon isocyclic ring in which it is an alkoxy group or an aliphatic series radical, or two of R3, R4, and R5 may have the substituent may be formed. R6 and R7 It is the same or the aliphatic series which may differ and may have the substituent, and, moreover, the alpha position of at least one of R6 and the R7 is a methylene group. R8 and R9 The same, or the formula among the amino coumarane derivatives expressed in time as] which differs and shows a hydrogen atom, the aliphatic series radical which may have the substituent, respectively, or a ring radical by the general formula (A) (B) :

[Formula 2]



[0006] 5-amino come out of and shown - 2 and a 3-dihydro2, 4, 6, and 7-tetramethyl-2-(4-phenyl piperidinomethyl) benzo[b] furan are indicated by water as poorly soluble educt at the above-mentioned specification. Moreover, although it has asymmetrical carbon in intramolecular and two kinds of optical isomers, the (R) object, and the (S) object exist, and indicated by the above-mentioned specification as mixture (racemic modification) of this optically active substance, since the above-mentioned derivative (B) is unstable, it is not suitable as physic pharmaceutical preparation. Moreover, from points, such as an operation, water solubility, and stability (or shelf life), the peroxy lipid generation inhibitor which can be enough satisfied as injections is not yet found out, but the development is desired.

[0007]

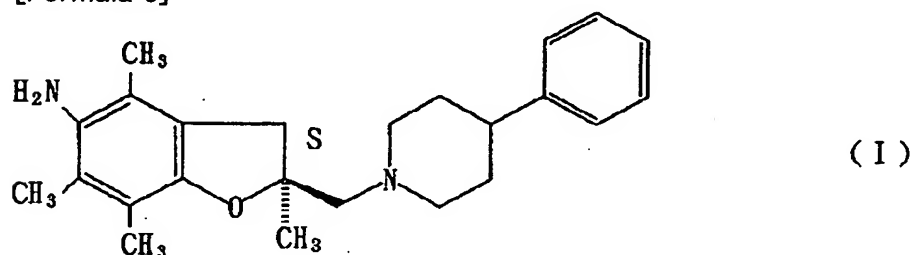
[Means for Solving the Problem] An improvement of the cerebral function failure accompanying [ in order that this invention persons may solve the above-mentioned technical problem as a result of inquiring wholeheartedly ] cerebral apoplexy, a craniocerebral trauma, etc., 5-amino out of the above-mentioned compound (A) useful to a therapy and prevention - The compound (B) of -2 and a 3-dihydro2, 4, 6, and 7-tetramethyl-2-(4-phenyl piperidinomethyl) benzo[b] furan is selected especially. Furthermore, separation and salt formation of an optical isomer are performed. In spite of general common sense "it is difficult to crystallize a certain compound first". It succeeded in the invention of the crystalline salt of the optically active substance of a compound (B) for the first time, and further, also unexpectedly this is stability and water solubility, it found out that it was very useful as injections, and this invention was completed.

[0008] That is, this invention is 5-amino. - 2, 4, 6, the crystalline salt of the optically active substance of -2 and a 3-dihydro7-tetramethyl-2-(4-phenyl piperidinomethyl) benzo[b] furan (compound (B)), and the peroxy lipid generation inhibitor that contains the two hydrochlorides and fumaric-acid salts, those manufacturing methods, and them especially are offered.

[0009] The crystalline salt of this invention is a crystalline salt of the compound (optically active substance) specifically expressed with a degree type (I) or (II).

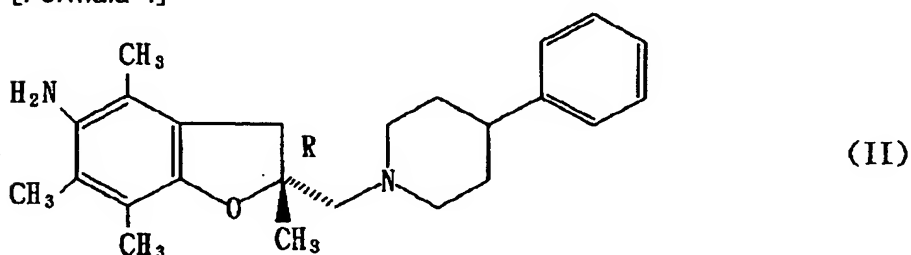
[0010]

[Formula 3]



[0011]

[Formula 4]



[0012] The crystalline salt of this invention is 5-amino. - The optically active substance (I) of -2 and a 3-dihydro-2, 4, 6, and 7-tetramethyl-2-(4-phenyl piperidinomethyl) benzo[b] furan or (II), and the acid permitted in pharmacology, For example, inorganic acids, for example, an acetic acid, such as a hydrochloric acid, a hydrobromic acid, a sulfuric acid, and phosphoric acid, a fumaric acid, It is the crystal of a salt with amino acid, such as organic acids, such as a maleic acid, a tartaric acid, mandelic acid, methansulfonic acid, benzenesulfonic acid, and toluenesulfonic acid, and an aspartic acid, and glutamic acid, etc. Any of mono-acid chloride or JI acid chloride are sufficient as the crystalline salt of this invention. As a crystalline salt of this invention, two hydrochlorides or fumaric-acid salts are two hydrochlorides of a (S)-(+)-object etc. more preferably.

[0013] The crystalline salt of this invention is (1)5-amino. - It is manufactured by making -2, a 3-dihydro-2, 4, 6, and 7-tetramethyl-2-(4-phenyl piperidinomethyl) benzo[b] furan (compound (B)), and an optical-activity organic acid react, or making the optically active substance and the acid of (2) compounds (B) react.

[0014] Hereafter, each process is explained in order. \*\* (1) Although the crystalline salt of this invention is made to generate by making a compound (B) and an optical-activity organic acid react in law The (a) compound (B) and an optical-activity organic acid are specifically mixed in a solvent. it considers as a homogeneity solution -- or the (b) compound (B) -- an optical-activity organic acid and a conventional method (an example --) By the acid chloride method, carry out condensation and it considers as the diastereomer mixture of an amide object. After carrying out separation purification of this using separation purification means, such as a fractional crystallization method and a silica gel chromatography, acid hydrolysis (an organic acid or acid ion exchange resin, such as inorganic acids, such as a hydrochloric acid, a sulfuric acid, and a phosphoric acid, and methansulfonic acid, is used) or basic hydrolysis (a sodium hydroxide --) bases, such as a potassium hydroxide, and water -- mixed stock with organic solvents, such as independent or a methanol, and ethanol, -- using -- the crystalline salt of this invention can be manufactured. The above (a) and (b) In law as a typical optical-activity organic acid The organic carboxylic acid which has an asymmetric center, an organic phosphorus acid, an organic sulfonic acid, etc. are used for intramolecular. Specifically for example a permutation(-)-tartaric acid or a permutation (+)-tartaric acid (an example, (-)-, or (+)-diacetyl tartaric acid --) (-) - or (+)-JITORUIRU tartaric acid, (-)-, or (+)-dibenzoyl tartaric acid, (-) - tartaric acid or (+)-tartaric acid, (-)-malic acid, or (+)-malic acid, (-) - mandelic acid or (+)-mandelic acid, (-)-lactic acid, or (+)-lactic acid, (+) A - camphor-10-sulfonic acid, a (+)-3-BUROMO camphor-10-sulfonic acid, MTPA (alpha-methoxy-alpha-(trifluoromethyl) phenylacetic acid), a MENTOKISHI acetic acid, etc. are mentioned. among these -- desirable -- (a) -- law -- (-)- or (+)-mandelic acid -- (b) -- MTPA, a MENTOKISHI acetic acid, etc. are used in law.

[0015] (a) law -- setting -- as a solvent -- water and alcohols (an example --) A methanol, ethanol, propanol, isopropanol, a butanol, etc., Ether (an example, ethyl ether, a tetrahydrofuran, dioxane, etc.), Ester and ketones (an example, ethyl acetate, methyl acetate, etc.) (an example, acetone, etc.) nitril, amides (an example, acetonitrile, etc.) (an example, dimethylformamide, dimethylacetamide, etc.), dimethyl sulfoxide, etc. are mentioned, and independent in these -- or it can mix and use. Among these, the mixed solvent which consists of a methanol, an acetonitrile, ethyl acetate, the ether, etc. is used preferably. (a) law -- setting -- usually -- a compound (B) -- about 0.5-5Eq of about 0.5-2Eq optical-activity organic acids is preferably used to 1Eq. Although the amount of the solvent to a compound (B) changes also with classes of solvent, in the case of a methanol-acetonitrile, 5 - 30 weight section extent is used to the (Compound B) 1 weight section, for example. (a) 0-100 degrees C of law are preferably performed at 20-50 degrees C, and if a compound (B) and an optical-activity organic acid are mixed, a crystalline salt will be formed in an instant.

[0016] further -- a request -- \*\* (1) -- precipitate (optical-activity organic-acid salt) which added amount (weight) extent and the desirable organic solvents (an example, the ether, a hexane, ethyl acetate, etc.) of poor solubility [ salt / of amount extent of 3 - 10 times ] 1 - 50 times, left at about 0-30 degrees C in the solution containing the crystalline salt obtained by law

for about 0.5 to 24 hours, and was produced in it may be \*\*\*\*(ed). moreover — beforehand — \*\* (1) — after condensing the solution containing the crystalline salt obtained by law at about 20–100 degrees C until the volume becomes about 1 / two to 1/4 (vacuum concentration etc.), a salt may add a poorly soluble organic solvent.

[0017] \*\* (2) Both are specifically mixed in a solvent and the crystalline salt of the specified substance is made to form in law by [ which are used as a homogeneity solution ] making the optically active substance of a compound (B), and an acid, for example, the acid permitted like the above-mentioned pharmacology, react. as the solvent used here — \*\* (1) — the same thing as the solvent used by law is used. moreover, the temperature and time amount in this method — \*\* (1) — it is the same as that of law. further — a request — \*\* (1) — law — the same — \*\* (2) — the specified substance may be separated from the solution containing the crystalline salt of the specified substance obtained by law.

[0018] the optically active substance of a compound (B) — \*\* (1) — the water solution of inorganic bases, such as a carbonate of alkali metal, such as potassium carbonate, a sodium carbonate, a sodium hydrogencarbonate, a sodium hydroxide, and a potassium hydroxide, a hydrogencarbonate, or a hydroxide, is mixed in the optical-activity organic-acid salt obtained by law, for example, separation means, such as filtration and solvent extraction, can separate. The amount of the base used is 1 – 10 weight section extent to the salt 1 weight section.

[0019] As an exception method, moreover, a compound (B) or its salts (salt with the above-mentioned acid permitted in pharmacology etc.) The chromatography using the column for optically-active-substance separation (chiral column), for example, ENANTIO-OVM (Toso), CHIRALCEL series (die cel company), etc., is given. water, the various buffer solutions (an example, phosphate buffer solution, etc.), and alcohols (an example and a methanol —) The optically active substance of a compound (B) can be manufactured for the organic solvent of nitril (an example, acetonitrile, etc.), such as ethanol, ether, and hydrocarbons (an example, tetrahydrofuran, etc.) (an example, hexane, etc.) etc. independent or by making it develop with mixed liquor.

[0020] The compound (B) used as the raw material of the crystalline salt of this invention is manufactured according to the approach indicated by the example 67 of EP-A -0483772.

[0021] the crystalline salt of this invention — polyunsaturated fatty acid (linolic acid and gamma-linolenic acid —) A metabolic turnover improvement of alpha-linolenic acid, an arachidonic acid, dihomo-gamma-linolenic acid, and eicosapentaenoic acid, The operation (antioxidation operation), the example of 5-lipoxygenase system metabolite [which control a peroxy lipid generation reaction especially, Leukotrienes, 5-hydroperoxyeicosatetraenoic acid (HPETE), 5-hydroxyeicosatetraenoic acid (HETE) and RIPOKISHIN It has a circulatory system improvement operation and antiallergic operation of the generation depressant action of], such as leukotoxins, the inhibitory action of thromboxane-A2 synthetic enzyme, a prostaglandin I2 synthetic-enzyme maintenance promotion operation, LTD4 acceptor antagonism, an elimination operation of reactive oxygen species, etc. Division and the crystalline salt of this invention show notably peroxy lipid generation reaction depressant action (antioxidation operation) among these above-mentioned operations.

[0022] Moreover, the toxicity of the crystalline salt of this invention and a side effect are low. therefore, the crystalline salt of this invention — mammalian (an example, a mouse, a rat, and a rabbit —) The thrombosis by the platelet aggregation in a dog, an ape, Homo sapiens, etc., an alignment, lungs, the ischemic disease (an example —) by contraction or vasospasm of a brain and the arterial blood tubing smooth muscle in a kidney myocardial infarction, cerebral apoplexy, and a neurodegenerative disease (an example, Parkinson's disease, and an Alzheimer disease —) The functional disorder accompanying central damages, such as a roux GERIHHI Mr. disease, myotrophia dystonica, a craniocerebral trauma, and a spine trauma, A memory disorder and the emotional disorder (failure accompanying the nerve cell necrosis caused by an oxygen deficiency, brain injury, cerebral apoplexy, cerebral infarction, cerebral thrombosis, etc.), The spasm and epilepsy which happen after cerebral apoplexy, cerebral infarction, and brain surgery and a craniocerebral trauma, A nephritis, pulmonmry insufficiency, bronchial asthma, inflammation, arteriosclerosis, atheromatous-degeneration arteriosclerosis, hepatitis, acute hepatitis, liver

cirrhosis, anaphylaxis hepatitis, an immunodeficiency disease, and reactive oxygen species (super oxide  $\rightarrow$ ) the circulatory system disease (myocardial infarction  $\rightarrow$ ) caused by failures, such as an enzyme by a hydroxylation radical etc., a body tissue, and a cell Cerebral apoplexy, the cerebral edema, a nephritis, etc. have a therapy and a preventive effect to many diseases, such as an organization fibrosis phenomenon and oncogenesis. For example, it is useful as physic, such as a vanti-thrombotic, an anti-vasospasm agent, an anti-asthmatic agent, an antiallergic agent, an alignment, a cerebral circulatory system improvement agent, a nephritis therapy agent, a hepatitis therapy agent, an organization fibrosis inhibition agent, a reactive-oxygen-species elimination agent, and an arachidonate cascade matter accommodation improvement agent. [0023] that the crystalline salt of this invention remains as it is, or the very thing — insurance can be medicated taking-orally-wise as a physic constituent (an example, a tablet, a capsule, liquids and solutions, injections, suppositories) mixed with the well-known support permitted pharmacologically, an excipient, etc., or parenterally. The crystalline salt of this invention is water solubility, and is advantageously prescribed for the patient especially as injections. the time of carrying out parenteral administration to the patient of of an adult circulatory system disease, for example, although a dose changes with the administration root for administration, symptoms, etc. — usually — as the amount of 1 time — about 0.01 mg/kg – 20 mg/kg weight extent — it is preferably convenient 0.1 mg/kg – 10 mg/kg weight extent and to prescribe 0.5mg/kg – 10 mg/kg weight extent for the patient about 1 to 3 times per day still more preferably.

[0024]

[Example] Next, although an example, the example of analysis, and the example of a trial explain this invention still more concretely, this invention is not limited to these.

[0025] An example 1 (S) – (+) – 5-amino – 2, 4, 6, 7-tetramethyl-2- (4-phenyl piperidinomethyl) – 2, a 3-dihydrobenzo[b] furan — in a – (S) – (+) – mandelic acid salt (\*\*) – 5-amino – 2, 4 and 6, 7-tetramethyl-2- (4-phenyl piperidinomethyl) – 2, and 3-dihydro[benzob] furan 35.4g chloroform 500ml solution (S) The methanol 300ml solution of 14.78g of – (+) – mandelic acid was added and condensed. The precipitation which added the about 500ml ether to residue, and was produced was filtered, and the ether washed. The following recrystallization actuation was presented twice with 35.4g of obtained rough crystals. That is, it dissolved in the methanol acetonitrile (2:1) (1L), and the rough crystal was condensed. It condensed to about 100ml \*\*, and ether about 500ml was added, after often breaking the settlings produced after neglect at 20 degrees C for 2 hours, it filtered, and the ether washed. the above actuation — a 2 times line — (yield S) – (+) – 5-amino – 2, 4 and 6, and 7-tetramethyl-2- (4-phenyl piperidinomethyl) – 2 and 3 — the – dihydro[benzob] furan and 19.90g of (S) – (+) – mandelic acid salts were obtained. [ (1st yield of 21.96g) ]

Melting point ; N:5.38. 186 to 190 degree C27 [alpha] [0026] +57.1-degree (c= 1.230, methanol) elemental-analysis value It is calculated value as C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub> O-C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>. : C, 74.39; H, 7.80; N, 5.42 experimental values: C, 74.31; H, 7.83 example 2(R) – (–) – 5-amino – 2, 4 and 6, 7-tetramethyl-2- (4-phenyl piperidinomethyl) – 2, and 3- concentration hardening by drying was carried out according to the mother liquor of the dihydro[benzob] furan and the (R) – (–) – mandelic acid salt example 1. 28.2g of obtained residue was distributed to 500ml of ethyl acetate, and 500ml of 0.5-N sodium-hydroxide water solutions. Sequential washing of the organic layer was carried out with 0.5-N sodium-hydroxide water solution, a saturation sodium-hydrogencarbonate water solution, and saturation brine, and it dried with anhydrous sodium carbonate. 20g of residue and 8.35g of (R) – (–) – mandelic acid obtained by carrying out concentration hardening by drying — using — an example 1 — the same — carrying out — (R) – (–) – 5-amino – 2, 4 and 6, and 7-tetramethyl-2- (4-phenyl piperidinomethyl) – 2 and 3 — the – dihydro[benzob] furan and 20.41g of (R) – (–) – mandelic acid salts were obtained.

Melting point ; N, 5.54. 186 to 191 degree C27 [alpha] [0027] –57.0-degree (c= 1.090, methanol) elemental-analysis value It is calculated value as C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub> O-C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>. : C, 74.39; H, 7.80; N, 5.42 experimental values: C, 74.26; H:7.78 An example 3 (S) – (+) – 5-amino – 2, 4, 6, 7-tetramethyl-2- (4-phenyl piperidinomethyl) hydrochloride [ – 2, and the 3-dihydro[benzob] furan and 2 ] (S) – (+) – 5-amino-benzo[b] furan [ 2, 4, 6, 7-tetramethyl-2- (4-phenyl piperidinomethyl) – 2, and 3-dihydro] – (S) 19.8g of – (+) – mandelic acid salts was distributed to 500ml of ethyl acetate, and 500ml of 0.5-N sodium-hydroxide water solutions. Sequential washing of the organic layer

was carried out with 0.5-N sodium-hydroxide water solution, a saturation sodium-hydrogencarbonate water solution, and saturation brine, and it dried with anhydrous sodium carbonate. About 15g of residue obtained by carrying out concentration hardening by drying was dissolved in methanol 140ml, and 23.3ml of 4-N hydrochloric-acid ethyl-acetate solutions was added. The residue obtained by carrying out concentration hardening by drying was crystallized from ethyl acetate, and the rough crystal was obtained. Recrystallization is performed from methanol-ethyl acetate and it is (S)-(+)-5-amino - 13.84g of 2, 4, 6, 7-tetramethyl-2-(4-phenyl piperidinomethyl)-2, and the 3-dihydro[benzob] furan and 2 hydrochlorides was obtained. Melting point Cl, 16.21 Experimental-value: C, 65.60; H, 7.89; N, 6.37; Cl, 16.01. 226 degrees C (decomposition) [alpha] [0028] 26 +27.8-degree (c= 1.054, methanol) elemental-analysis value It is calculated value as C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub> O-H<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. : C, 65.90; H, 7.83; N, 6.40; Example 4(R)-(-)-5-amino - It is made to be the same as that of the 2, 4, 6, 7-tetramethyl-2-(4-phenyl piperidinomethyl)-2, and 3-dihydro[benzob] furan and 2 hydrochloride examples 3. (R) - (-) -5-amino - 2, 4, 6, 7-tetramethyl-2- (4-phenyl piperidinomethyl) - 2 and 3 — the - dihydro[benzob] furan and 20.03g of (R)-(-)-mandelic acid salts — the (R)-(-)-5-amino -2, 4 and 6, and 7-tetramethyl-2-(4-phenyl piperidinomethyl)-2 — 15.55g of the 3-dihydro[benzob] furan and 2 hydrochlorides was obtained.

Melting point Cl, 16.21 Experimental-value: C, 65.76; H, 7.95; N, 6.31; Cl, 16.04. 226 degrees C (decomposition) [alpha] [0029] 26 -27.9-degree (c= 1.284, methanol) elemental-analysis value It is calculated value as C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub> O-H<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. : C, 65.90; H, 7.83; N, 6.40; An example 5 (S) - (+) -5-amino - 2, 4, 6, 7-tetramethyl-2- (4-phenyl piperidinomethyl) -2, 3-dihydrobenzo[b] Furan and 2 methansulfonic-acid (salt S)-(+)-5-amino - 800mg of 2, 4, 6, 7-tetramethyl-2-(4-phenyl piperidinomethyl)-2, and the 3-dihydro[benzob] furan and 2 hydrochlorides It distributed to ethyl acetate (10ml) and 0.5-N sodium-hydroxide water solution (10ml). Sequential washing of the organic layer was carried out with a saturation sodium-hydrogencarbonate water solution and saturation brine, and it dried with anhydrous sodium carbonate. After dissolving in a methanol the residue and 351mg of methansulfonic acid obtained by carrying out concentration hardening by drying, concentration hardening by drying was carried out. the crystalline (S)-(+)-5-amino -2, 4 and 6, 7-tetramethyl-2-(4-phenyl piperidinomethyl)-2, and 3-dihydro[benzob] furan and 950mg of 2 methansulfonic-acid salts were obtained by filtering the crystalline settlings which added ethyl acetate to residue and were produced, and washing with ethyl acetate.

Melting point ; S, 11.52 Experimental-value: C, 55.91; H, 7.25; N, 4.95; S, 11.23. 202 to 211 degree C<sub>25</sub> [alpha] [0030] +21.4-degree (c= 1.340, methanol) elemental-analysis value It is calculated value as C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub> O-C<sub>2</sub>H<sub>8</sub>S<sub>2</sub>O<sub>6</sub>. : C, 56.09; H, 7.24; N, 5.03 Example 6(S)-(+)-5-amino - It is made to be the same as that of the 2, 4, 6, 7-tetramethyl-2-(4-phenyl piperidinomethyl)-2, and 3-dihydro[benzob] furan fumaric-acid salt example 5. (S) - (+) -5-amino - 2, 4, 6, 7-tetramethyl-2- (4-phenyl piperidinomethyl) It is (S)-(+)-5-amino in 800mg of -2, and the 3-dihydro[benzob] furan and 2 hydrochlorides, and 212mg of fumaric acids. - 2, 4, 6, 7-tetramethyl-2-(4-phenyl piperidinomethyl)-2, 543mg of the 3-dihydro[benzob] furan fumaric-acid salts was obtained.

Melting point ; N, 6.07. 177 to 180 degree C<sub>25</sub> [alpha] [0031] +32.2-degree (c= 1.070, methanol) elemental-analysis value It is calculated value as C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub> O-C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. : C, 69.98; H, 7.55; N, 5.83 experimental values: C, 69.97; H, 7.54 An example 7 (S) - (+) -5-amino - 2, 4, 6, 7-tetramethyl-2- (4-phenyl piperidinomethyl)-2 and 3-dihydrobenzo-- [b] furan and 2 (hydrobromate S)-(+)-5-amino -2, 4 and 6, 7-tetramethyl-2-(4-phenyl piperidinomethyl)-2, and 3-dihydro[benzob] furan 860mg After dissolving in a methanol, 0.5ml of hydrogen bromide acetic-acid solutions was added 25%, and it condensed. 810mg of the (S)-(+)-5-amino -2, 4 and 6, 7-tetramethyl-2-(4-phenyl piperidinomethyl)-2, and the 3-dihydro[benzob] furan and 2 hydrobromate was obtained by dissolving residue in ethanol, leaving it, filtering the depositing crystal, and washing by ethanol. Melting point 220.5 degrees C (decomposition)

[alpha] D<sub>20</sub> +23.6 (c= 0.86% methanol) elemental-analysis value It is calculated value as C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O and 2HBr. : C, 54.77; H, 6.51; N, 5.32 experimental values: C, 54.47; H, 6.60; N:5.17 [0032] An example 8 (S) - (+) -5-amino - 2, 4, 6, 7-tetramethyl-2- (4-phenyl piperidinomethyl) - 2, 3-dihydrobenzo[b] Furan and L-(tartrate S)-(+)-5-amino - After dissolving 2, 4, 6, 7-



tetramethyl-2-(4-phenyl piperidinomethyl)-2, and 3-dihydro[benzob] furan 870mg and 354mg of L-tartaric acids in a methanol, It condensed. dissolving residue in ethanol, leaving it, filtering the depositing crystal, and washing by ethanol — (S)-(+)-5-amino -2, 4 and 6, 7-tetramethyl-2-(4-phenyl piperidinomethyl)-2, and 3-dihydro — [Benzob] furan, L-tartrate, and 1 ethanol 970mg were obtained. Melting point 130.5 degrees C [alpha] D20 +35.0 (c= 0.755% methanol) elemental-analysis value It is calculated value as C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub> O-C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>O<sub>6</sub> and C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH. : C, 64.26; H, 7.90; N, 5.00 experimental values: C, 64.32; H, 8.11; N:4.92 [0033] High performance chromatography analyzed the free base of the compound of the example 67 of example of analysis 1 EP-A - 0483772, and the compound of an example 1 using the optical-resolution column. analysis condition column: — Chiralcel OD (4.6x250mm) mobile phase: — n-hexane-ethanol-diethylamine (100:0. 5:0.1, v/v) rate-of-flow: — 1 ml/min detection: — a UV254nm analysis result is shown in drawing 1 and drawing 2 .

[0034] The powder X diffraction (CuKalpha, 40kV, 40mA) of the compound of example of analysis 2 example 3 was performed. A diffraction diagram is shown in drawing 3 . Drawing 3 shows that the compound of an example 3 has the crystal form with which a lattice spacing (d) has the powder X diffraction pattern to which a characteristic peak appears in 13.89, 7.12, 5.36, 4.26, 4.05, 4.00, 3.31, and 3.21.

[0035] The 5 weeks-old male Slc:ICR mouse of ten operation 1 groups of a drug to action change of the mouse medicated with ferrous chloride into the example of trial 1 spine subarachnoid cavity was used. After pouring in 5micro [ of physiological sodium chloride solution ] 1 / mouse which dissolved 50mM ferrous chloride into the subarachnoid cavity of the 1st sacral region of spinal cord from the 6th lumbar cord, behavior observation was performed from 15 minutes to 1 hour, and the score of action change was performed on the following criteria.

Score Zero action change: One normal: The membrum inferius and the hypogastrium are bit very often.

two points : a — sometimes it falls violently and a lower half of the body is bit with the surroundings.

b) The allergic reaction to an external stimulus is accepted and it becomes offensive. c) A tremor happens.

Either of three reactions is accepted above.

Three points : A clonic spasm is accepted.

Four points : A tonic convulsion is accepted. or one side or both sides — paralysis of a leg is accepted.

Five points : It dies.

The rate of control (rate =of control [(5-scores) /5] x100) showed based on the mark evaluated by the above criteria. The test compound salt was administered orally in [ ferrous chloride administration ] 30 minutes. The average score and each rate of control when administering 25 mg/kg orally once, respectively of the compound of examples 3 and 4 are shown in Table 1.

[0036]

[Table 1]

Average score 25 mg/kg administration Physiological saline administration Rate of control (%)

Example 3 0.2 5.0 96 Example 4 1.3 4.7 72.3 [0037] The above result shows that the crystalline salt of this invention is excellent in the depressant action of the central nervous system failure accompanying the peroxy lipid generation by ferrous chloride.

[0038]

[Effect of the Invention] according to this invention, the crystalline salt of the optically active substance of -2 and a 3-dihydroperoxy lipid generation inhibitor, cerebral function failure especially accompanying cerebral apoplexy and craniocerebral trauma improvement-, therapy and useful as preventive 5-amino -2, 4 and 6, and 7-tetramethyl-2-(4-phenyl piperidinomethyl) benzo[b] furan is offered. The crystalline salt of this invention has high water solubility and is stable as compared with the educt of this compound.

[Translation done.]

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-228136

(43)公開日 平成6年(1994)8月16日

(51)Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 407/04	3 0 7	7602-4C		
A 6 1 K 31/445	A A M	7431-4C		
	A D N	7431-4C		

審査請求 未請求 請求項の数12 O L (全 8 頁)

(21)出願番号	特願平5-307816	(71)出願人	000002934 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(22)出願日	平成5年(1993)12月8日	(72)発明者	大川 滋紀 大阪府高槻市真上町6丁目45番20号
(31)優先権主張番号	特願平4-329683	(72)発明者	三木 正敬 大阪府池田市五月丘5丁目1番3号 武田 薬品工業株式会社五月丘寮内
(32)優先日	平4(1992)12月9日	(74)代理人	弁理士 青山 葆 (外1名)
(33)優先権主張国	日本 (J P)		

(54)【発明の名称】 光学活性アミノクマラン誘導体

(57)【要約】

【目的】 過酸化脂質生成抑制剤、特に、脳卒中および頭部外傷に伴う脳機能障害の改善、治療および予防剤として有用な5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-(4-フェニルピペリジノメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フランの光学活性体の結晶性水溶性塩の提供。

【構成】 5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-(4-フェニルピペリジノメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フランの光学活性体の結晶性塩。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-(4-フェニルピペリジノメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フランの光学活性体の結晶性塩。

【請求項2】 光学活性体が(S)-(+)-5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-(4-フェニルピペリジノメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フランである請求項1記載の結晶性塩。

【請求項3】 光学活性体が(R)-(-)-5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-(4-フェニルピペリジノメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フランである請求項1記載の結晶性塩。

【請求項4】 塩が2塩酸塩である請求項2記載の結晶性塩。

【請求項5】 塩がフマル酸塩である請求項2記載の結晶性塩。

【請求項6】 5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-(4-フェニルピペリジノメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン・2塩酸塩。

【請求項7】 結晶性である請求項6記載の化合物。

【請求項8】 5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-(4-フェニルピペリジノメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン・フマル酸塩。

【請求項9】 結晶性である請求項8記載の化合物。

【請求項10】 (1) 5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-(4-フェニルピペリジノメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フランと光学活性有機酸とを反応させるか、または(2) 5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-(4-フェニルピペリジノメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フランの光学活性体と酸とを反応させることを特徴とする請求項1記載の結晶性塩の製造法。

【請求項11】 請求項1記載の結晶性塩を含有する過酸化脂質生成抑制剤。

【請求項12】 脳機能障害予防治療剤として用いられる請求項11記載の過酸化脂質生成抑制剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、医薬、特に脳卒中および頭部外傷に伴う脳機能障害の改善、治療および予防に有効である光学活性アミノクマラン誘導体の結晶性塩に

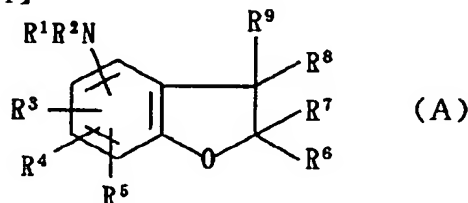
関する。

## 【0002】

【従来技術および課題】 体内での過酸化脂質の生成およびそれに付随したラジカル反応が、膜障害や酵素障害等を介して生体に種々の悪影響を及ぼすことが明らかになるにつれて、抗酸化・過酸化脂質生成抑制剤の医薬への応用が種々試みられるようになってきた。現在、医薬分野で用いられる抗酸化・過酸化脂質生成抑制剤は、主として、ビタミンCやビタミンE等の天然抗酸化剤の誘導体およびフェノール誘導体である(福沢健治著、日本臨床46巻、2269~2276頁(1988年))が、作用が弱かったり、副作用があったりするので実用的に必ずしも満足できるものではない。一方、本発明者らは、すでに、優れた過酸化脂質生成抑制作用を有する下記一般式(A)で示されるアミノクマラン誘導体を見だし、特許出願している[特願平3-282880号(EP-A-0483772)]。

## 【0003】

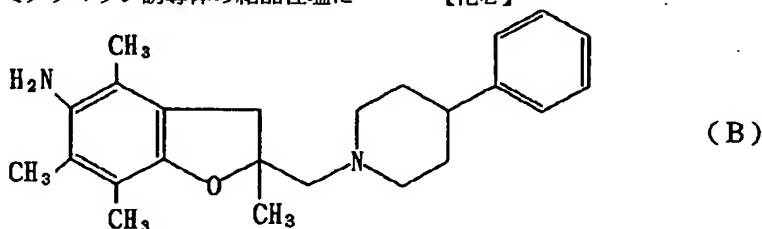
## 【化1】



【0004】 [式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なって、水素原子、アシル基、アルコキシカルボニル基または芳香環基を、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、同一または異なって、アシル化されていてもよい水酸基、それぞれ置換基を有していてもよいアミノ基、アルコキシ基または脂肪族基であるか、またはR<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>のうち二つが置換基を有していてもよい炭素同素環を形成していてもよく、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、同一または異なって、置換基を有していてもよい脂肪族であり、しかも、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>の少なくとも一つはα位がメチレン基であり、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>は、同一または異なって、水素原子またはそれぞれ置換基を有していてもよい脂肪族基または芳香環基を示す]ところで、一般式(A)で表されるアミノクマラン誘導体のうち、式(B)：

## 【0005】

## 【化2】



【0006】 で示される5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-(4-フェニルピペリジノメチル)-

2,3-ジヒドロベンゾ[b]フランについては、上記明細書には水に難溶性の遊離体として記載されている。ま

た、上記誘導体(B)は、分子内に不斉炭素有しており、2種類の光学異性体、(R)体と(S)体が存在するが、上記明細書ではかかる光学活性体の混合物(ラセミ体)として記載されているが、不安定であるので、医薬製剤として適していない。また、作用、水溶性、安定性(または保存性)等の点から、注射剤として十分満足できる過酸化脂質生成抑制剤は未だ見いだされておらず、その開発が望まれている。

#### 【0007】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究した結果、脳卒中および頭部外傷等に伴う脳機能障害の改善、治療および予防に有用な上記化合物(A)の中から、5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-(4-フェニルピペリジノメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フランの化合物(B)を特に選定し、さらに光学異性体の分離および塩形成を

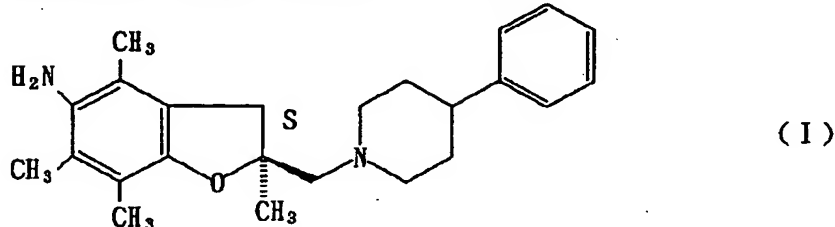
行い、一般常識「ある化合物を最初に結晶化するのは困難である」にもかかわらず、化合物(B)の光学活性体の結晶性塩の創製にはじめて成功し、さらにこれが予想外にも、安定かつ水溶性であり注射剤として極めて有用であることを見だし、本発明を完成した。

【0008】すなわち、本発明は、5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-(4-フェニルピペリジノメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン(化合物(B))の光学活性体の結晶性塩、特に、その2塩酸塩およびフマル酸塩、それらの製造法およびそれらを含有する過酸化脂質生成抑制剤を提供するものである。

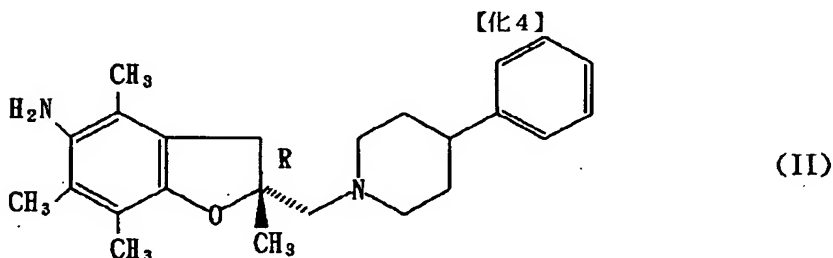
【0009】本発明の結晶性塩は、具体的には次式(I)または(II)で表される化合物(光学活性体)の結晶性塩である。

#### 【0010】

##### 【化3】



#### 【0011】



【0012】本発明の結晶性塩は、5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-(4-フェニルピペリジノメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フランの光学活性体(I)または(II)と薬理学的に許容される酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、磷酸などの無機酸、例えば酢酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸などの有機酸、およびアスパラギン酸、グルタミン酸などのアミノ酸などとの塩の結晶である。本発明の結晶性塩は、モノ酸塩またはジ酸塩のいずれでもよい。本発明の結晶性塩として、好ましくは2塩酸塩またはフマル酸塩など、より好ましくは(S)-(+)-体の2塩酸塩などである。

【0013】本発明の結晶性塩は、(1) 5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-(4-フェニルピペリジノメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン(化合物(B))と光学活性有機酸とを反応させるか、または、

(2) 化合物(B)の光学活性体と酸とを反応させるこ

とによって製造される。

【0014】以下、各製法を順に説明する。第(1)法では、化合物(B)と光学活性有機酸とを反応させることによって、本発明の結晶性塩を生成させるが、具体的には、(a) 化合物(B)と光学活性有機酸とを溶媒中で混合させ、均一溶液とする、または(b) 化合物

(B)を光学活性有機酸と常法(例、酸クロリド法)によって縮合させてアミド体のジアステレオマー混合物とし、これを分別結晶法やシリカゲルクロマトグラフィーなどの分離精製手段を使って分離精製した後、酸性加水分解(塩酸、硫酸、リン酸などの無機酸、メタンスルホン酸などの有機酸または酸性イオン交換樹脂を用いる)あるいは塩基性加水分解(水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの塩基と水単独あるいはメタノール、エタノールなどの有機溶媒との混合系を用いる)により本発明の結晶性塩を製造できる。上記(a)および(b)法において、代表的な光学活性有機酸としては、分子内に不斉中心を有する有機カルボン酸、有機リン酸、有機スル

ホン酸などが用いられ、具体的には例えば、置換(−)−酒石酸または置換(+)−酒石酸(例、(−)−または(+)−ジアセチル酒石酸、(−)−または(+)−ジトルイル酒石酸、(−)−または(+)−ジベンゾイル酒石酸など)、(−)−酒石酸または(+)−酒石酸、(−)−リンゴ酸または(+)−リンゴ酸、(−)−マンデル酸または(+)−マンデル酸、(−)−乳酸または(+)−乳酸、(+)−カンファ−10−スルホン酸、(+)−3−プロモカンファ−10−スルホン酸、MTPA(α−メトキシ−α−(トリフルオロメチル)フェニル酢酸)、メントキシ酢酸などが挙げられる。このうち、好ましくは、(a)法では(−)−または(+)−マンデル酸などが、(b)法ではMTPA、メントキシ酢酸などが用いられる。

【0015】(a)法において、溶媒としては、例えば、水、アルコール類(例、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノールなど)、エーテル類(例、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなど)、エステル類(例、酢酸エチル、酢酸メチルなど)、ケトン類(例、アセトンなど)、ニトリル類(例、アセトニトリルなど)、アミド類(例、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなど)、ジメチルスルホキシドなどが挙げられ、これらを単独あるいは混合して用いることができる。このうち、好ましくは、メタノール、アセトニトリル、酢酸エチル、エーテルなどからなる混合溶媒などが用いられる。(a)法において、通常、化合物(B)1当量に対し、0.5〜5当量程度、好ましくは0.5〜2当量程度の光学活性有機酸が用いられる。化合物(B)に対する溶媒の量は、溶媒の種類によっても異なるが、例えば、メタノール−アセトニトリルの場合、化合物(B)1重量部に対し5〜30重量部程度が用いられる。(a)法は0〜100℃、好ましくは20〜50℃で行い、化合物(B)と光学活性有機酸とを混合させると瞬時に結晶性塩が形成される。

【0016】さらに所望により、第(1)法で得られた結晶性塩を含有する溶液に、1〜50倍量(重量)程度、好ましくは3〜10倍量程度の塩が難溶性の有機溶媒(例、エーテル、ヘキサン、酢酸エチル等)を加え、0.5〜24時間程度0〜30℃程度で放置し、生じた沈殿物(光学活性有機酸塩)をろ取してもよい。また、あらかじめ第(1)法で得られた結晶性塩を含有する溶液を容積が1/2〜1/4程度になるまで20〜100℃程度で濃縮(減圧濃縮等)してから塩が難溶性の有機溶媒を加えてもよい。

【0017】第(2)法では、化合物(B)の光学活性体と酸、例えば上記の薬理学的に許容される酸とを反応させる、具体的には例えば、両者を溶媒中で混合させ、均一溶液とすることによって、目的物の結晶性塩を形成させる。ここで用いられる溶媒としては、第(1)法で用いられる溶媒と同様のものが用いられる。また、本法に

おける温度および時間は、第(1)法と同様である。さらに所望により、第(1)法と同様、第(2)法で得られた目的物の結晶性塩を含有する溶液から目的物を分離してもよい。

【0018】化合物(B)の光学活性体は、第(1)法で得られた光学活性有機酸塩に炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属の炭酸塩、炭酸水素塩または水酸化物などの無機塩基の水溶液を混合し、例えば濾過、溶媒抽出等の分離手段により分離できる。塩基の使用量は、塩1重量部に対し1〜10重量部程度である。

【0019】また、別法として、化合物(B)またはその塩(上記薬理学的に許容される酸との塩など)を、光学活性体分離用カラム(キラルカラム)、例えばENANTI-O-VM(トーソー社)やCHIRALCELシリーズ(ダイセル社)などを用いるクロマトグラフィーに付し、水、種々の緩衝液(例、リン酸緩衝液など)、アルコール類(例、メタノール、エタノールなど)、ニトリル類(例、アセトニトリルなど)、エーテル類(例、テトラヒドロフランなど)、炭化水素類(例、ヘキサンなど)の有機溶媒などを単独あるいは混合液で展開させることによって、化合物(B)の光学活性体を製造できる。

【0020】本発明の結晶性塩の原料となる化合物(B)は、EPA-0483772の実施例67に記載された方法に従って製造される。

【0021】本発明の結晶性塩は、多価不飽和脂肪酸(リノール酸、γ-リノレン酸、α-リノレン酸、アラキドン酸、ジホモγ-リノレン酸、エイコサペンタエン酸)の代謝改善、特に、過酸化脂質生成反応を抑制する作用(抗酸化作用)、5-リポキシゲナーゼ系代謝産物[例、ロイコトリエン類、5-ヒドロペルオキシエイコサテトラエン酸(HPETE)、5-ヒドロキシエイコサテトラエン酸(HEETE)、リポキシン類、ロイコキシン類など]の生成抑制作用、トロンボキサンA<sub>2</sub>合成酵素の阻害作用、プロスタグランジンI<sub>2</sub>合成酵素保持促進作用、LT<sub>D4</sub>受容体拮抗作用、活性酸素種の消去作用などの循環系改善作用や抗アレルギー作用を有する。上記のこれらの作用のうち、とりわけ、本発明の結晶性塩は、過酸化脂質生成反応抑制作用(抗酸化作用)を顕著に示す。

【0022】また、本発明の結晶性塩の毒性、副作用は低い。従って、本発明の結晶性塩は哺乳動物(例、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル、ヒトなど)における血小板凝集による血栓症、心、肺、脳、腎における動脈血管平滑筋の収縮あるいは血管れん縮による虚血性疾患(例、心筋梗塞、脳卒中)、神経変性疾患(例、パーキンソン病、アルツハイマー病、ルー・ゲーリック氏病、筋ジストロフィ)、頭部外傷、脊髄外傷など中枢損傷にとりもなう機能障害、記憶障害や情動障害(酸欠、脳損傷、

脳卒中、脳梗塞、脳血栓等により惹起される神経細胞壊死などにもなる障害)、脳卒中、脳梗塞後や脳外科手術、頭部外傷後に起こるけいれんおよびてんかん、胃炎、肺不全、気管支喘息、炎症、動脈硬化、アテローム変性動脈硬化、肝炎、急性肝炎、肝硬変、過敏症肝臓炎、免疫不全症、活性酸素種(スーパーオキシド、水酸化ラジカルなど)による酵素、生体組織、細胞などの障害によって引き起こされる循環器系疾患(心筋梗塞、脳卒中、脳浮腫、胃炎など)、組織繊維化現象や発癌などの諸疾患に対して治療および予防効果を有し、例えば、抗血栓剤、抗血管れん縮剤、抗喘息剤、抗アレルギー剤、心、脳の循環器系改善剤、胃炎治療剤、肝炎治療剤、組織繊維化阻止剤、活性酸素種消去剤、アラキドン酸カスケード物質調節改善剤などの医薬として有用である。

【0023】本発明の結晶性塩は、そのままもしくは自体公知の薬学的に許容される担体、賦形剤などと混合した医薬組成物(例、錠剤、カプセル剤、液剤、注射剤、坐剤)として経口的もしくは非経口的に安全に投与することができる。本発明の結晶性塩は水溶性であり、特に注射剤として有利に投与される。投与量は投与対象、投与ルート、症状などによっても異なるが、例えば、成人の循環器系疾患の患者に対して非経口投与するときは、通常1回量として約0.01mg/kg~20mg/kg体重程度、好ましくは0.1mg/kg~10mg/kg体重程度、さらに好ましくは0.5mg/kg~10mg/kg体重程度を1日1~3回程度投与するのが好都合である。

#### 【0024】

【実施例】つぎに、実施例、分析例および試験例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

#### 【0025】実施例1

(S)-(+) - 5 - アミノ - 2, 4, 6, 7 - テトラメチル - 2 - (4 - フェニルピペリジノメチル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[b]フラン・(S)-(+) - マンデル酸塩  
(±) - 5 - アミノ - 2, 4, 6, 7 - テトラメチル - 2 - (4 - フェニルピペリジノメチル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[b]フラン 35.4g のクロロホルム 500ml 溶液に、(S)-(+) - マンデル酸 14.78g のメタノール 300ml 溶液を加えて濃縮した。残渣に約 500ml のエーテルを加え、生じた沈澱を濾過してエーテルで洗浄した。得られた粗結晶 35.4g を、以下の再結晶操作に2回供した。即ち、粗結晶をメタノールアセトニトリル(2:1)(1リットル)に溶解し濃縮した。およそ 100ml 溶まで濃縮し、エーテル約 500ml を加え、2時間 20℃で放置後、生じた沈澱物をよく砕いた後濾過し、エーテルで洗浄した。以上の操作を2回行って(1回目収量 21.96g)、(S)-(+) - 5 - アミノ - 2, 4, 6, 7 - テトラメチル - 2 - (4 - フェニルピペリジノメチル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[b]フラン・(S)-(+) - マン

デル酸塩 19.90g を得た。

融点 186 - 190℃

$[\alpha]^{27} + 57.1^\circ$  ( $c = 1.230$ , メタノール)

元素分析値  $C_{24}H_{32}N_2O \cdot C_8H_8O_3$  として

計算値: C, 74.39; H, 7.80; N, 5.42

実験値: C, 74.31; H, 7.83; N, 5.38.

#### 【0026】実施例2

(R)-(+) - 5 - アミノ - 2, 4, 6, 7 - テトラメチル - 2 - (4 - フェニルピペリジノメチル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[b]フラン・(R)-(+) - マンデル酸塩

実施例1の母液に合わせて濃縮乾固した。得られた残渣 28.2g を酢酸エチル 500ml と 0.5N 水酸化ナトリウム水溶液 500ml に分配した。有機層を 0.5N 水酸化ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水炭酸ナトリウムで乾燥した。濃縮乾固して得られた残渣 20g と (R)-(+) - マンデル酸 8.35g を用いて実施例1と同様にして、(R)-(+) - 5 - アミノ - 2, 4, 6, 7 - テトラメチル - 2 - (4 - フェニルピペリジノメチル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[b]フラン・(R)-(+) - マンデル酸塩 20.41g を得た。

融点 186 - 191℃

$[\alpha]^{27} - 57.0^\circ$  ( $c = 1.090$ , メタノール)

元素分析値  $C_{24}H_{32}N_2O \cdot C_8H_8O_3$  として

計算値: C, 74.39; H, 7.80; N, 5.42

実験値: C, 74.26; H, 7.78; N, 5.54.

#### 【0027】実施例3

(S)-(+) - 5 - アミノ - 2, 4, 6, 7 - テトラメチル - 2 - (4 - フェニルピペリジノメチル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[b]フラン・2塩酸塩

(S)-(+) - 5 - アミノ - 2, 4, 6, 7 - テトラメチル - 2 - (4 - フェニルピペリジノメチル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[b]フラン・(S)-(+) - マンデル酸塩 19.8g を酢酸エチル 500ml と 0.5N 水酸化ナトリウム水溶液 500ml に分配した。有機層を 0.5N 水酸化ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水炭酸ナトリウムで乾燥した。濃縮乾固して得られた残渣およそ 15g をメタノール 140ml に溶解し、4N 塩酸酢酸エチル溶液 23.3ml を加えた。濃縮乾固して得られた残渣を、酢酸エチルから結晶化して粗結晶を得た。メタノール - 酢酸エチルから再結晶を行い、(S)-(+) - 5 - アミノ - 2, 4, 6, 7 - テトラメチル - 2 - (4 - フェニルピペリジノメチル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[b]フラン・2塩酸塩 13.84g を得た。

融点 226℃(分解)

$[\alpha]^{26} + 27.8^\circ$  ( $c = 1.054$ , メタノール)

元素分析値  $C_{24}H_{32}N_2O \cdot H_2Cl_2$  として

計算値: C, 65.90; H, 7.83; N, 6.40; Cl, 11.62

実験値: C, 65.60; H, 7.89; N, 6.37; C 1, 16.01.

#### 【0028】実施例4

(R)-(+) - 5-アミノ-2, 4, 6, 7-テトラメチル-2-(4-フェニルピペリジノメチル)-2, 3-ジヒドロベンゾ[b]フラン・2塩酸塩

実施例3と同様にして、(R)-(+) - 5-アミノ-2, 4, 6, 7-テトラメチル-2-(4-フェニルピペリジノメチル)-2, 3-ジヒドロベンゾ[b]フラン・(R)-(+) - マンデル酸塩 20.03gより(R)-(+) - 5-アミノ-2, 4, 6, 7-テトラメチル-2-(4-フェニルピペリジノメチル)-2, 3-ジヒドロベンゾ[b]フラン・2塩酸塩 15.55gを得た。

融点 226℃(分解)

$[\alpha]_D^{25} - 27.9^\circ$  ( $c=1.284$ , メタノール)

元素分析値  $C_{24}H_{32}N_2O \cdot H_2C_12$ として

計算値: C, 65.90; H, 7.83; N, 6.40; C 1, 16.21

実験値: C, 65.76; H, 7.95; N, 6.31; C 1, 16.04.

#### 【0029】実施例5

(S)-(+)-5-アミノ-2, 4, 6, 7-テトラメチル-2-(4-フェニルピペリジノメチル)-2, 3-ジヒドロベンゾ[b]フラン・2メタンスルホン酸塩

(S)-(+)-5-アミノ-2, 4, 6, 7-テトラメチル-2-(4-フェニルピペリジノメチル)-2, 3-ジヒドロベンゾ[b]フラン・2塩酸塩 800mgを酢酸エチル(10ml)と0.5N水酸化ナトリウム水溶液(10ml)に分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水炭酸ナトリウムで乾燥した。濃縮乾固して得られた残渣とメタンスルホン酸 351mgをメタノールに溶解した後、濃縮乾固した。残渣に酢酸エチルを加えて生じた結晶性の沈澱物を濾過し、酢酸エチルで洗浄することにより、結晶性の(S)-(+)-5-アミノ-2, 4, 6, 7-テトラメチル-2-(4-フェニルピペリジノメチル)-2, 3-ジヒドロベンゾ[b]フラン・2メタンスルホン酸塩 950mgを得た。

融点 202-211℃

$[\alpha]_D^{25} + 21.4^\circ$  ( $c=1.340$ , メタノール)

元素分析値  $C_{24}H_{32}N_2O \cdot C_2H_8S_2O_6$ として

計算値: C, 56.09; H, 7.24; N, 5.03; S, 11.52

実験値: C, 55.91; H, 7.25; N, 4.95; S, 11.23.

#### 【0030】実施例6

(S)-(+)-5-アミノ-2, 4, 6, 7-テトラメチル-2-(4-フェニルピペリジノメチル)-2, 3-ジヒドロベンゾ[b]フラン・フマル酸塩

実施例5と同様にして、(S)-(+)-5-アミノ-2,

4, 6, 7-テトラメチル-2-(4-フェニルピペリジノメチル)-2, 3-ジヒドロベンゾ[b]フラン・2塩酸塩 800mgとフマル酸 212mgより(S)-(+)-5-アミノ-2, 4, 6, 7-テトラメチル-2-(4-フェニルピペリジノメチル)-2, 3-ジヒドロベンゾ[b]フラン・フマル酸塩 543mgを得た。

融点 177-180℃

$[\alpha]_D^{25} + 32.2^\circ$  ( $c=1.070$ , メタノール)

元素分析値  $C_{24}H_{32}N_2O \cdot C_4H_4O_4$ として

計算値: C, 69.98; H, 7.55; N, 5.83

実験値: C, 69.97; H, 7.54; N, 6.07.

#### 【0031】実施例7

(S)-(+)-5-アミノ-2, 4, 6, 7-テトラメチル-2-(4-フェニルピペリジノメチル)-2, 3-ジヒドロベンゾ[b]フラン・2臭化水素酸塩

(S)-(+)-5-アミノ-2, 4, 6, 7-テトラメチル-2-(4-フェニルピペリジノメチル)-2, 3-ジヒドロベンゾ[b]フラン 860mgをメタノールに溶解した後、25%臭化水素酢酸溶液 0.5mlを加え、濃縮し

た。残渣をエタノールに溶解、放置し、析出した結晶をろ過し、エタノールで洗浄することにより、(S)-(+)-5-アミノ-2, 4, 6, 7-テトラメチル-2-(4-フェニルピペリジノメチル)-2, 3-ジヒドロベンゾ[b]フラン・2臭化水素酸塩 810mgを得た。

融点 220.5℃(分解)

$[\alpha]_D^{20} + 23.6$  ( $c=0.86\%$  メタノール)

元素分析値  $C_{24}H_{32}N_2O \cdot 2HBr$ として

計算値: C, 54.77; H, 6.51; N, 5.32

実験値: C, 54.47; H, 6.60; N, 5.17

#### 【0032】実施例8

(S)-(+)-5-アミノ-2, 4, 6, 7-テトラメチル-2-(4-フェニルピペリジノメチル)-2, 3-ジヒドロベンゾ[b]フラン・L-酒石酸塩

(S)-(+)-5-アミノ-2, 4, 6, 7-テトラメチル-2-(4-フェニルピペリジノメチル)-2, 3-ジヒドロベンゾ[b]フラン 870mgとL-酒石酸 354mgをメタノールに溶解した後、濃縮した。残渣をエタノールに溶解、放置し、析出した結晶をろ過し、エタノールで洗浄することにより、(S)-(+)-5-アミノ-2, 4, 6, 7-テトラメチル-2-(4-フェニルピペリジノメチル)-2, 3-ジヒドロベンゾ[b]フラン・L-酒石酸塩・1エタノール 970mgを得た。

融点 130.5℃

$[\alpha]_D^{20} + 35.0$  ( $c=0.755\%$  メタノール)

元素分析値  $C_{24}H_{32}N_2O \cdot C_4H_6O_6 \cdot C_2H_5OH$ として

計算値: C, 64.26; H, 7.90; N, 5.00

実験値: C, 64.32; H, 8.11; N, 4.92

#### 【0033】分析例1

EP-A-0483772の実施例67の化合物と実施



例1の化合物の遊離塩基を光学分割カラムを用いて高速液体クロマトグラフィーで分析した。

#### 分析条件

カラム：キラルセルOD(4.6×250mm)

移動相：n-ヘキサン-エタノール-ジエチルアミン(100:0.5:0.1,v/v)

流速：1ml/min

検出：UV254nm

分析結果を図1および図2に示す。

#### 【0034】分析例2

実施例3の化合物の粉末X線回折(CuK $\alpha$ , 40kV, 40mA)を行った。回折図を図3に示す。図3より、実施例3の化合物は、格子面間隔(d)が13.89、7.12、5.36、4.26、4.05、4.00、3.31、3.21に特徴的ピークが現れる粉末X線回折パターンを有する結晶形を有することがわかる。

#### 【0035】試験例1

脊髄くも膜下腔内に塩化第1鉄を投与されたマウスの行動変化に対する薬物の作用

1群10匹の5週令雄性S1c:ICRマウスを使用した。50mM塩化第1鉄を溶解した生理的食塩水5 $\mu$ l/マウスを第6腰髄から第1仙髄のくも膜下腔内に注入し

た後、15分から1時間まで行動観察を行い、行動変化の評点は以下の基準で行った。

#### 評点 行動変化

0点：正常

1点：下肢、下腹部をしきりに噛む。

2点：a)激しく時には転げ回りながら下半身を噛む。

b)外部刺激に対する過敏反応が認められ、攻撃的になる。

c)振顫が起こる。

以上3つの反応のいずれかが認められる。

10 3点：間代性痙攣が認められる。

4点：強直性痙攣が認められる。もしくは片側または両側肢の麻痺が認められる。

5点：死亡する。

以上の基準で評価した点数をもとに抑制率(抑制率=[(5-評点)/5]×100)で示した。被験化合物塩は塩化第1鉄投与30分間に経口投与した。実施例3および4の化合物のそれぞれ25mg/kgを1回経口投与したときの平均スコアおよびそれぞれの抑制率を表1に示す。

20 【0036】

【表1】

	平均スコア		
	25mg/kg投与	生理食塩水投与	抑制率(%)
実施例3	0.2	5.0	96
実施例4	1.3	4.7	72.3

【0037】以上の結果から、本発明の結晶性塩は塩化第1鉄による過酸化脂質生成に伴う中枢神経系障害の抑制作用がすぐれていることがわかる。

#### 【0038】

【発明の効果】本発明によれば、過酸化脂質生成抑制剤、特に、脳卒中および頭部外傷に伴う脳機能障害の改善、治療および予防剤として有用な5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-(4-フェニルピペリジノメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フランの光学活性体の結晶性塩が提供される。本発明の結晶性塩は、該化合物の遊離体と比較して高い水溶性を有し、かつ、安定である。

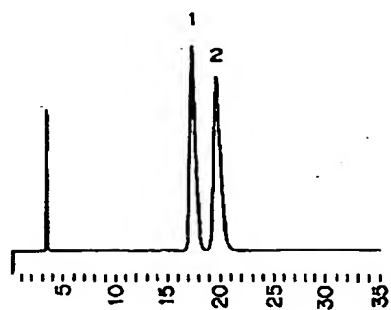
#### 【図面の簡単な説明】

30 【図1】 分析例で得られた高速液体クロマトグラフィーの結果(EP-A-0483772の実施例67の化合物を用いた時)を示す。横軸は保持時間(分)を示す。ピーク1は(S)-(+)-体、ピーク2は(R)-(-)-体のピークをそれぞれ示す。

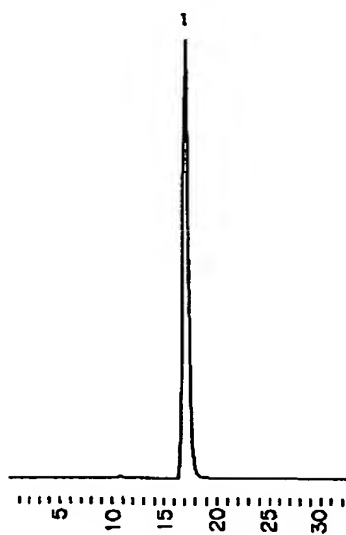
【図2】 分析例で得られた高速液体クロマトグラフィーの結果(実施例1の化合物の遊離塩基を用いた時)を示す。横軸は保持時間(分)を示す。ピーク1は(S)-(+)-体のピークを示す。

【図3】 実施例3の化合物の粉末X線回折図を示す。

【図1】



【図2】



【図3】

